

RNA 的选择性加工对果蝇性别决定的作用

鹿培源 翟玉梅

宋淑燕

(山东大学生命科学学院 济南 250100)

(青岛市第二卫生学校 青岛 266300)

关键词 RNA 选择性加工 果蝇 性别决定

RNA 的选择性加工是真核生物基因表达调控的重要方式之一,同一种 mRNA 前体通过 RNA 的选择性拼接可产生几种不同的 mRNA,从而翻译出不同的蛋白质。RNA 的选择性加工对真核生物的发育调控是非常重要的,本文概述其在果蝇(*Drosophila*)的性别决定过程中的作用。

1 *tra* 基因选择性加工的作用

果蝇的性别决定属于 XY 型,雌蝇的性染色体是 XX,雄蝇的性染色体是 XY。果蝇的性别决定过程中的关键基因之一是 *transformer* (简称 *tra*),这个基因对于雌性个体的产生是必需的,并且不论个体的性染色体组成如何,*tra* 基因的缺失将导致雄性果蝇的产生。在整个幼虫时期,*tra* 基因的转录非常活跃,其转录物可被选择性地加工成普通 mRNA(在雌雄个体中都存在)或者雌性特异性的 mRNA(只有雌性个体含有)。雌雄个体中都存在的普通 mRNA 在第二个外显子内含有一个终止密码(UGA),翻译后只产生一种较小的没有功能的蛋白质分了,所以对性别决定没有影响。然而,在雌性特异性的 mRNA 里,这个 UGA 密码子在 mRNA 前体的加工过程中被拼接掉了,并不影响 mRNA 的翻译,因此翻译后产生一种有功能的蛋白质^[1]。可见,雌性特异性的 mRNA 是这个基因的唯一有功能的 mRNA。实际上,当把这种雌性特异性的 mRNA 的 cDNA 整合到 XY 果蝇的基因组里时,这些果蝇就变成雌性的。这种雌性特异性的 mRNA 编码一种富含 Arg 的 196 个氨基酸的多肽^[2]。

2 *Sxl* 基因对 *tra* 基因选择性拼接调控

tra 基因的 mRNA 前体的这种性别特异性的选择性拼接与内含子的两个可能的 3'(受体)拼接位点之间的竞争有关,Sosnowski 等^[3]证明这种竞争可以被 *Sex-lethal* (*Sxl*) 基因的产物存在与否所改变。*Sex-lethal* 是在性别决定过程中最早表达的基因之一,它在 *tra* 基因之前起作用。如果果蝇胚胎的性染色体是 XX,首先被激活的基因是 *Sxl*,然而这个基因在 XY 胚胎或幼虫体内是不活跃的。当 *Sxl* 基因活跃表达时,*tra* 基因产生普通的和雌性特异性的 mRNA,果蝇就发育成雌蝇。如果 *Sxl* 基因缺失或突变,*tra* 基因只产生没有功能的普通 mRNA,果蝇就发育成雄蝇。可见,*Sxl* 基因的产物控制着哪一个 3' 拼接位点被利用。

Sxl 基因以两种方式控制 3' 拼接位点的利用。一种方式是阻碍普通受体位点的利用,从而只有雌性特异性的受体位点被利用;另一种方式是主动激活雌性特异性的受体位点。Valcárcel 等^[4]证明 *Sxl* 蛋白通过特异性地结合到普通受体位点的多嘧啶区域来抑制在此位点的拼接。*Sxl* 蛋白的结合阻碍了拼接因子 U2AF 对普通受体位点的结合,从而使它激活低亲和性的雌性特异性的受体位点。所以,如果 *tra* 基因的 mRNA 前体的普通 3' 拼接位点被阻遏(通过突变或 *Sxl* 蛋白),雌性特异性的受体拼接位点就被利用,结果产生雌性果蝇。

第一作者介绍:鹿培源,男,29岁,硕士;

收稿日期:1997-10-22,修回日期:1998-04-24

3 *dsx* 基因选择性加工的机制和作用

在果蝇性别决定的过程中, *tra* 基因控制一个叫做 (*doublesex*) (*dsx*) 的重要基因的表达。*dsx* 基因对任何一种性别表型的产生都是必需的, 并且它的突变能够改变预期的性别表型, 使 XX 胚胎发育成雄性个体或者使 XY 胚胎发育成雌性个体。在化蛹过程中, *dsx* 基因产生一种可以用两种不同的方式加工的转录物, 它可以被选择性地加工成雌性特异性的 mRNA 或者雄性特异性的 mRNA。这两种 mRNA 的前三个外显子是相同的, 而第四个外显子是不同的, 雄性特异性的 mRNA 删除了 mRNA 前体的一个很长的序列, 这个序列包含雌性特异性的 mRNA 的第四个外显子^[5]。

dsx 基因的 mRNA 前体的性别特异性加工与 *transformer* 和 *transformer-2* (*tra-2*) 基因的产物对雌性特异性的 3' 拼接位点的激活有关^[6]。*tra-2* 是一个进化上极为保守的基因, 在人的基因组中仍然存在它的同源序列, 并且其 cDNA 编码的蛋白质与果蝇的 *tra-2* 蛋白具有相似的功能^[7]。*tra-2* 蛋白与 *tra* 蛋白协同指导 *dsx* 基因的 mRNA 前体的性别特异性拼接。*dsx* 基因的 mRNA 前体的雄性特异性的 3' 拼接位点比雌性特异性的 3' 拼接位点活跃得多, 因为雌性特异性的 3' 拼接位点的多嘧啶 (U/C) 区域被一个嘌呤序列阻遏, 然而, *tra-2* 蛋白能特异性地结合到在雌性特异性的外显子里重复了六次的一段 13 个核苷酸的区域, 这个区域对于雌性特异性的拼接是非常重要的^[6]。有人认为, *tra-2* 蛋白和 *tra* 蛋白通过指导拼接复合物进入邻近的 3' 拼接位点而起作用。如果 *tra* 基因发生突变或其表达产物没有活性 (在 XY

果蝇体内), *dsx* 基因的转录物就被用雄性特异性的方式加工, 结果产生雄性果蝇。

综上所述, 在果蝇的性别决定过程中, 由 *Sxl* 基因调控 *tra* 基因的 mRNA 前体的性别特异性的选择性拼接, *tra* 基因的 mRNA 前体的选择性加工又决定了 *dsx* 基因的 mRNA 前体的性别特异性的选择性拼接, 从而最终决定果蝇的性别。由此可见, 果蝇的两个重要的性别决定基因 *tra* 和 *dsx* 的表达调控是在 RNA 加工水平上进行的, RNA 的选择性加工在果蝇的性别决定过程中起主要作用。

参 考 文 献

- 1 Belote, J. M., M. McKeown, R. T. Boggs *et al.* Molecular genetic aspects of *transformer*, a genetic switch controlling sexual differentiation in *Drosophila*. *Dev. Genet.*, 1989, 10(3):143~154
- 2 Boggs, R. T., P. Gregor, S. Idriss, *et al.* Regulation of sexual differentiation in *Drosophila melanogaster* via alternative splicing of RNA from the *transformer* gene. *Cell*, 1987, 50(5):739~747
- 3 Sosnowski, B. A., J. M. Belote, M. McKeown. Sex-specific alternative splicing of RNA from the *transformer* gene results from sequence-specific splice site blockage. *Cell*, 1989, 58(3):449~459
- 4 Valcárcel, J., R. Singh, P. D. Zamore *et al.* The protein sex-lethal antagonizes the splicing factor U2AF to regulate alternative splicing of *transformer* pre-mRNA. *Nature*, 1993, 362(6416):171~175
- 5 Nagoshi, R. N., M. McKeown, K. C. Burtis *et al.* The control of alternative splicing at genes regulating sexual differentiation in *D. melanogaster*. *Cell*, 1985, 53(2):229~236
- 6 Tian, M. T. Maniatis. Positive control of pre-mRNA splicing *in vitro*. *Science*, 1992, 256(5054):237~240
- 7 U. Brigitte, F. Amaya-Manzanares, W. Maitou. A human homologue of the *Drosophila* sex determination factor *transformer-2* conserved splicing regulatory functions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996, 93(17):9004~9009